

# 多重耐药肺炎克雷伯菌耐药机制及治疗策略的研究进展

齐臻 综述 朱晔涵 审校

苏州大学附属第一医院呼吸与危重症医学科, 江苏 苏州 215000

**【摘要】** 肺炎克雷伯菌可引起多种感染性疾病,近年来多重耐药和高毒力肺炎克雷伯菌在临床检出率日益增加,尤其在重症感染中更为常见。多重耐药肺炎克雷伯杆菌的耐药机制十分复杂,是院内感染的主要病原体之一。本文对多重耐药肺炎克雷伯杆菌的耐药机制及治疗策略简要综述,以提高临床医师对多重耐药肺炎克雷伯杆菌的认知,为抗感染方案的制定及抗菌药的选择提供线索。

**【关键词】** 肺炎克雷伯菌;多重耐药;耐药机制;治疗策略

**【中图分类号】** R563.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2022)06-0794-05

**Research progress on drug resistance mechanism and treatment strategy of multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae*.** QI Zhen, ZHU Ye-han. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu, CHINA

**【Abstract】** *Klebsiella pneumoniae* can cause a variety of infectious diseases. In recent years, the clinical detection rates of multidrug resistant and highly virulent *Klebsiella pneumoniae* are increasing, especially in severe infections. The resistance mechanism of multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* is very complicated, and it is one of the main pathogens of nosocomial infection. This paper briefly reviews the drug resistance mechanism and treatment strategies of multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae*, in order to improve the knowledge of clinicians about multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* and provide clues for the formulation of anti-infection programs and the selection of antibiotics.

**【Key words】** *Klebsiella pneumoniae*; Multiple drug resistance; Drug resistance mechanism; Treatment strategy

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, Kpn)是一种条件致病菌,易导致免疫力低下的人群发生呼吸系统、泌尿系统、伤口等部位的感染甚至产生败血症。近年世界各国均有报道发现新型高毒力及多重耐药的肺炎克雷伯菌(multidrug resistance *Klebsiella pneumoniae*, MDR-Kpn),当感染免疫力低下人群后易引起全身侵袭性感染如肝脓肿、脑膜炎等<sup>[1]</sup>。临床研究表明,在重症监护病房和新生儿病房易爆发 MDR-Kpn 感染<sup>[2]</sup>,也有研究结果显示患者感染 MDR-Kpn 与吸烟史、慢性病史、是否入住重症监护病房、吸痰、手术史、输血史等有关<sup>[3]</sup>。MDR-Kpn 菌株的产生和传播是目前亟待解决的问题。了解 MDR-Kpn 的耐药机制、制定有效的治疗策略对临床工作有重要意义。以下就近几年内对 MDR-Kpn 的耐药机制研究及治疗策略进展方面做一简要综述。

## 1 多重耐药肺炎克雷伯菌的主要耐药机制

Kpn 为革兰阴性短杆菌,细胞膜由内膜、含肽聚糖层的水性周质及外膜三层结构组成,由于结构上的特殊性,大部分抗菌药难以通过其细胞膜产生抗菌作用<sup>[4]</sup>。Kpn 多重耐药的主要机制包括抗菌药物的摄入减少、产生多种药物分解酶、生物被膜形成以及通过质粒结合方式的耐药基因转导等<sup>[2]</sup>。故 MDR-Kpn 的产生是多因素综合造成的,下面分别陈述:

### 1.1 药物的摄入减少

1.1.1 外排泵作用 加强外排泵(efflux pumps)是细菌将胞内的药物或毒物排出细胞外的整合膜蛋白,主要有以下五类:主要易化家族、多药与毒物外排家族、小多药耐药家族、耐药结节分化家族(RND 家族)和 ATP 结合盒家族<sup>[5]</sup>。RND 家族中的 AcrAB 和 OqxAB 外排泵在肠杆菌科检出率最高,可将 $\beta$ -内酰胺类、大环内酯类、四环素类及喹诺酮类药物排出细菌体外,以降低细菌胞内药物浓度,减弱药物抗菌活性<sup>[6]</sup>。若外排泵调控基因发生突变,对编码外排泵基因的抑制作用减弱,外排泵基因的表达亢进,则细菌耐药性增强<sup>[7]</sup>。

1.1.2 外膜孔蛋白(outer membrane protein, Omp)改变 外膜孔蛋白是革兰阴性菌外膜上的三聚体蛋白通道,抗菌药物可经 Omp 进入菌体。Kpn 中与碳青霉烯类药物耐药相关的膜蛋白有 OmpK26、OmpK35、OmpK36 和 OmpK37<sup>[8]</sup>。OmpK35 和 OmpK36 编码基因的改变会导致 Omp 结构、孔径大小和特性发生变化,进而抑制抗菌药物的扩散及与靶目标的结合<sup>[9]</sup>。CASTANHEIRA 等<sup>[10]</sup>的研究表明头孢菌素酶(AmpC 酶)协同 OmpK36 蛋白的变性失活或缺失可介导 Kpn 临床分离株对碳青霉烯类产生耐药。故转运系统的 Omp 减少可使细菌产生暂时性耐药。

通讯作者:朱晔涵,主任医师,博士生导师,E-mail:zhuyehansz@sina.com

1.1.3 青霉素结合蛋白 (penicillin binding proteins, PBPs) 改变 青霉素结合蛋白是一类催化细菌细胞壁肽聚糖结构合成的酶,结合碳青霉烯类药物后会长时间酰化从而活性降低甚至失活<sup>[11]</sup>,导致细菌细胞壁结构破损,菌体破裂死亡。由于哺乳动物细胞无细胞壁结构,故使用碳青霉烯类药物时机体正常细胞不会受到影响<sup>[12]</sup>。PBPs是细胞壁上抗菌药的主要靶点,若编码PBPs的基因表达量减少或组成PBPs的结构发生变异,则会导致碳青霉烯类药物与细菌结合减少,耐药性增强。研究表明,PBPs按质量大小可分为高分子量PBPs和低分子量PBPs,前者是转肽酶,后者为水解酶。LEVY等<sup>[13]</sup>的研究也显示PBPs中仅几个氨基酸被替换就会极大增加细菌对抗菌药物的耐受性。

## 1.2 产生药物分解酶

1.2.1  $\beta$ -内酰胺酶  $\beta$ -内酰胺类药物抗菌治疗效果,可选择范围大,临床应用广泛。产生 $\beta$ -内酰胺酶是对该类抗菌药耐药的主要原因, $\beta$ -内酰胺酶类有青霉素酶、AmpC酶、超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)及金属 $\beta$ -内酰胺酶(MBLs)等<sup>[14]</sup>。目前临床上产ESBLs的Kpn检出率较前增加,广谱抗菌药物的长期应用也可诱导产ESBLs的Kpn的形成。 $\beta$ -内酰胺酶通过质粒介导或染色体突变破坏 $\beta$ -内酰胺环,使抗菌药失去活性<sup>[15]</sup>。药物学家针对耐药机制研制出克拉维酸、阿维巴坦等 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂与 $\beta$ -内酰胺类抗菌药联合使用,成功增加了药物抗菌活性<sup>[16]</sup>。

1.2.2 氨基糖甙类酶 临床常用的氨基糖甙类抗菌药物有庆大霉素、阿米卡星、链霉素等,结合细菌核糖体后通过干扰细菌细胞内蛋白质的合成、破坏细菌细胞结构从而起到抗菌作用,对Kpn感染疗效较好。氨基糖甙类抗菌药物主要的耐药机制是细菌产生共价修饰酶即氨基糖甙类灭活酶,该酶主要存在于细菌胞浆中,发生磷酸化作用后变成氨基糖苷磷酸转移酶(APH)、发生核苷化作用变成核苷转移酶(ANT)、发生乙酰化作用变成氨基糖苷乙酰转移酶(AAC),以上酶类对药物均有不同程度灭活作用<sup>[17]</sup>。氨基糖甙类灭活酶基因由质粒及转座子编码<sup>[18]</sup>,易在不同菌种间传播,导致细菌对氨基糖苷类抗菌药耐药性增强。

1.2.3 碳青霉烯酶 碳青霉烯酶是ESBLs的一种,可水解头孢菌素类、青霉素类及碳青霉烯类等多种抗菌药<sup>[19]</sup>,是导致Kpn对碳青霉烯类抗菌药物敏感性下降最关键的原因。目前碳青霉烯酶主要分为A、B、D三类。

1.2.3.1 A类碳青霉烯酶 简称A类酶,是丝氨酸蛋白酶的一种,具有广泛的抗菌药物水解活性。肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC)是目前临床最多见的A类酶。2001年YIGIT等<sup>[20]</sup>在美国首次分离出产KPC的Kpn菌株,在

我国KPC-2型碳青霉烯酶检出率最高<sup>[21]</sup>。KPC可分解舒巴坦、克拉维酸等常见类型 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂,含KPC的Kpn对多黏菌素、替加环素等抗菌药敏感性较高,是目前临床的主要治疗手段。

1.2.3.2 B类碳青霉烯酶 简称B类酶,都最少含有一个金属锌离子活性中心,故也称为金属 $\beta$ -内酰胺酶。B类酶中的新德里 $\beta$ -内酰胺酶(NDM)能水解几乎所有的 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物<sup>[22]</sup>。NDM与KPC编码基因相比,其传播形式更为复杂。NDM基因不仅可以被肺炎克雷伯菌获得,也可以被其他肠杆菌科细菌获得<sup>[23]</sup>。产NDM的Kpn菌株常与非 $\beta$ -内酰胺类药物交叉耐药,进一步产生多重耐药<sup>[24]</sup>,对于新型 $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂头孢他啶-阿维巴坦也产生耐药,但对替加环素和多黏菌素较敏感。

1.2.3.3 D类碳青霉烯酶 D类碳青霉烯酶又称为苯唑西林(OXA)酶,在Kpn中以OXA48最为常见<sup>[25]</sup>。D类碳青霉烯酶种类繁多,文献报道的有200余种,但该类酶可水解的抗菌药物种类较少,虽与碳青霉烯类抗菌药物的结合力高但水解效能低,故耐药性较低。但有研究发现D类酶可与其他药物分解酶产生协同作用从而导致广泛耐药,BERGLUND等<sup>[26]</sup>的研究证实某菌株如同时携带OXA-48与黏菌素耐药基因MCR-1,则对碳青霉烯类和多黏菌素均会产生耐药。产D类酶的Kpn发生院内爆发性流行的可能性较大,值得临床重视<sup>[27]</sup>。

1.3 生物被膜的形成 细菌在机体内繁殖分化的过程中会分泌一些多糖、脂蛋白和DNA等物质将菌群包裹形成微生物聚集体,这些物质被称为生物被膜。Kpn生物被膜内的多糖基质可阻止各种抗菌药物、蛋白酶、补体等进入菌体,并协助 $\beta$ -内酰胺酶破坏抗菌药分子,使细菌耐药性增强<sup>[28]</sup>。氨基糖类药物与生物被膜上的正电荷性质一致,在进入细菌时除机械屏障、化学灭活外又增加了电荷屏障,使Kpn对氨基糖类药物耐药性进一步增强<sup>[29]</sup>。生物被膜的存在增强了Kpn在各种环境条件下的适应能力、抵抗宿主免疫反应及抗菌药物攻击的能力<sup>[30]</sup>,是MDR-Kpn维持其活性的重要条件之一。

1.4 基因突变的产生 Kpn对氟喹诺酮类药物耐药的主要机制为编码DNA旋转酶中的CyrA基因及编码的拓扑异构酶的ParC基因发生变异,相关抗菌药同酶-DNA的复合物无法有效结合,导致抑制细菌DNA合成的功能失效<sup>[31]</sup>。如果CyrA与ParC同时突变,Kpn对氟喹诺酮类药物的耐药性会进一步增强<sup>[32]</sup>。WANG等<sup>[33]</sup>通过病毒体谱发现blaKPC基因突变与Kpn对碳青霉烯的耐药等有关。LI等<sup>[34]</sup>通过对一株MDR-Kpn进行全基因组测序发现耐药质粒是Kpn广泛耐药的遗传机制,由于质粒的可转移性遗传因素,

多种突变产生的耐药基因在不同菌种间传播,导致 MDR-Kpn 产生。

## 2 MDR-Kpn 感染的治疗策略

选择 MDR-Kpn 感染的治疗药物及方案时要重视细菌药敏试验的作用,应选择药敏结果提示敏感的抗菌药物,还要注意联合用药时药物的协同性<sup>[35]</sup>。给药时注意根据不同患者的年龄、肝肾功能及体表面积来调整给药剂量、给药间隔及抗菌药滴注速度等。

**2.1 碳青霉烯类** 碳青霉烯类药物是抗菌谱最广、抗菌活性最强的非典型 $\beta$ -内酰胺酶类抗菌药,对大多数 $\beta$ -内酰胺酶相对稳定<sup>[36]</sup>,是目前我国临床用于治疗 MDR-Kpn 感染的首选药物。研究显示,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)感染时,碳青霉烯类药物与其他药物联合用药的疗效优于碳青霉烯类单药<sup>[37]</sup>。用药过程中要严格控制以避免不合理用药或药物滥用造成的 Kpn 菌株耐药性突变。

**2.2 多黏菌素** 目前我国临床上使用的多黏菌素类抗菌药主要为多黏菌素 B 和多黏菌素 E,其抗菌谱较窄,主要用于治疗严重耐药的革兰阴性菌感染。体外药敏试验证实多黏菌素存在异质性耐药,单独使用疗效不佳,故临床上常与碳青霉烯类、替加环素、磷霉素等联合应用<sup>[38]</sup>。EZADI 等<sup>[39]</sup>发现以多黏菌素 B 为基础联合用药治疗 MDR-Kpn 感染疗效较好,同时可降低抗菌药用量,减少耐药菌株的产生。多黏菌素与利福平联合应用可治疗生物被膜相关的 CRKP 感染<sup>[40]</sup>。由于多黏菌素具有一定肾毒性及神经毒性,故用药期间需注意监测肾功能,关注不良反应的发生。

**2.3 替加环素** 替加环素是新型四环素类衍生型抗菌药,其抗菌机制是与细菌核糖体可逆性结合从而抑制蛋白质的合成,抗菌谱广泛,抗菌效能高。美国食品药品监督管理局批准其用于治疗复杂性皮肤软组织感染,复杂性腹腔感染和难治性细菌引起的社区获得性肺炎<sup>[41]</sup>。为了预防耐药菌株产生并降低重症感染患者的死亡率,现在临床上常将超常规剂量替加环素与碳青霉烯类 $\beta$ -内酰胺酶等其他类型抗菌药联合使用。

**2.4 氨曲南** 氨曲南是全人工合成的单环 $\beta$ -内酰胺类抗菌药,通过与 PBP3 结合抑制细菌细胞壁合成,对革兰氏阴性菌有很强的抗菌活性。碳青霉烯类药物问世时氨曲南几乎被弃用,随着 CRKP 的传播,氨曲南在临床应用逐渐增加,在治疗产 MBLs 的肠杆菌感染中有一定地位。目前氨曲南与 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂阿维巴坦联合制剂正在临床研发中,用于治疗由产 MBLs 的肠杆菌引起的严重感染<sup>[42]</sup>。氨曲南抗菌谱窄,不良反应较少,结合药敏结果应用可有效避免因滥用而诱导的耐药菌株产生。

**2.5  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂**  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂常与抗菌药物制成复合制剂,对于 MDR-Kpn 感染, $\beta$ -内

酰胺类 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复合制剂比单用 $\beta$ -内酰胺类抗菌药疗效更好<sup>[43]</sup>。2019 年 5 月 21 日新型 $\beta$ -内酰胺类 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复合制剂头孢他啶-阿维巴坦在国内批准应用临于临床,其对存在 ESBLs、KPC、AmpC 及 OXA-48 耐药机制的大多数革兰氏阴性菌感染均有一定的抑制作用,且有临床证据显示在初期治疗阶段其疗效优于多黏菌素<sup>[44]</sup>。第三代头孢菌素具有广谱抗革兰氏阴性杆菌活性,同时阿维巴坦扩大了头孢他啶的活性范围,增强了对多重耐药的革兰氏阴性杆菌的抗菌效能。头孢他啶-阿维巴坦联合氨曲南治疗 MDR-Kpn 感染,是一个兼顾多重耐药机制的合理选择。BUSH<sup>[16]</sup>报道一例同时产 KPC-4 和 NDM-1 的 Kpn 菌株引起的重症肺炎合并血流感染,使用头孢他啶-阿维巴坦联合氨曲南治疗获得成功。

**2.6 磷霉素** 磷霉素是一种环氧化物型抗菌药物,其分子量小且结构简单,组织穿透性较好,可与多种细菌细胞壁结合后破坏细胞壁结构发挥抗菌作用。磷霉素与多种抗菌药联合用药时均表现为协同作用,且无交叉耐药产生<sup>[45]</sup>。磷霉素还可以抑制细菌生物被膜形成,从而加速机体对细菌的清除,提高药物抗菌效果<sup>[46]</sup>。长期应用磷霉素可产生水钠潴留和电解质紊乱,失代偿性心力衰竭、肾衰竭或肝硬化的患者需要谨慎使用。

## 2.7 其他新型药物

**2.7.1 头孢地尔** 头孢地尔是 2019 年 11 月 14 日美国批准上市的第 5 代新型头孢菌素,其结合三价铁后通过革兰氏阴性菌细胞膜上的铁转运蛋白而进入细胞内,通过这种转运方式,头孢地尔可在细菌胞内达到一定的浓度并抑制细菌细胞壁的合成过程。目前头孢地尔尚未进入我国临床,但临床实验结果表明头孢地尔治疗组对革兰氏阴性杆菌的有效性强于碳青霉烯治疗组<sup>[47]</sup>。

**2.7.2 瑞巴坦** 瑞巴坦是一种新型 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂,目前常与亚胺培南组成联合制剂应用于临床,从而增加亚胺培南对非发酵革兰氏阴性菌的抗菌活性。临床实验表明亚胺培南和瑞巴坦都具有良好的肺穿透性,亚胺培南/瑞巴坦组对医院获得性肺炎和呼吸机相关肺炎的治疗效果较亚胺培南联合多黏菌素组更好<sup>[48]</sup>。目前瑞巴坦虽未正式应用于我国临床,但根据临床研究结果其对 MDR-Kpn 的治疗效果值得期待。

**2.7.3 普唑霉素** 普唑霉素是在西梭霉素结构基础上改造得到的一种新型的氨基糖苷类抗菌药物,改造后可抵抗氨基糖苷钝化酶的破坏从而保持活性,通过抑制细菌蛋白质的合成而起到抗菌作用<sup>[49]</sup>。临床实验中普唑霉素主要用于治疗多重耐药的革兰氏阴性肠杆菌引起的严重感染,并且研究发现普唑霉素可与 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物产生潜在协同作用,抑制并减少

碳青霉烯酶产生, 抗菌效果较好。

2.7.4 依拉瓦霉素 依拉瓦霉素是一种新合成的四环素类衍生物, 对包括产 ESBLs 的 Kpn 等肠杆菌和多种革兰氏阳性菌均有抗菌活性。依拉瓦霉素的蛋白质结合率较高, 治疗中不需要根据肾功能调整用药剂量, 最常见的不良反应是恶心、呕吐和腹泻。临床试验数据显示, 对于医院获得性感染的早期治疗, 依拉瓦霉素效果优于替加环素<sup>[50]</sup>, 但目前其安全性有待确定。

### 3 展望

Kpn 生态分布广泛, 基因组成多样, 易在菌种间水平传播, 是院内感染的重要细菌。一旦发生多重耐药甚至泛耐药 Kpn 的感染, 则治疗难度大, 预后较差。因耐药速度快、耐药范围广, 耐药机制复杂, 新型药物的研发又滞后于耐药菌株的产生, MDR-Kpn 治疗一直是临床的棘手问题及难点。探究细菌耐药机制, 加强 MDR-Kpn 的流行病学监测, 控制耐药菌株的播散, 延缓抗菌药耐药进程, 加快新型药物研发, 相信 MDR-Kpn 的感染一定能得到有效的控制。

#### 参考文献

- ARENA F, HENRICI DE ANGELIS L, et al. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with hypermucoviscous phenotype: A case report and literature review [J]. *Virulence*, 2017, 8(8): 1900-1908.
- HALLER S, KRAMER R, BECKER K, et al. Extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST307 outbreak, north-eastern Germany, June to October 2019 [J]. *Euro Surveill*, 2019, 24(50): 1900734.
- MORADIGARAVAND D, MARTIN V, PEACOCK SJ, et al. Evolution and epidemiology of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United Kingdom and Ireland [J]. *mBio*, 2017, 8(1): e01976-16.
- MCLEOD SM, FLEMING PR, MACCORMACK K, et al. Small-molecule inhibitors of Gram-negative lipoprotein trafficking discovered by phenotypic screening [J]. *J Bacteriol*, 2015, 197(6): 1075-1782.
- YILMAZ Ç, ÖZCENGİZ GJB. Antibiotics: Pharmacokinetics, toxicity, resistance and multidrug efflux pumps [J]. 2017, 133(7): 43-62.
- LI XZ, PLESIAI P, NIKAIIDO H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28(2): 337-418.
- COLCLOUGH A, ALAV I, WHITTLE E, et al. RND efflux pumps in Gram-negative bacteria; regulation, structure and role in antibiotic resistance [J]. 2020, 15(1): 143-157.
- GARCÍA-SUREDA L, DOMÉNECH-SÁNCHEZ A, BARBIER M, et al. OmpK26, a novel porin associated with carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* [J]. 2011, 55(10): 4742-4747.
- DAVID S, REUTER S, HARRIS SR, et al. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(11): 1919-1929.
- CASTANHEIRA M, DOYLE T, HUBLER C, et al. Ceftazidime-avibactam activity against a challenge set of carbapenem-resistant Enterobacteriales: OmpK36 L3 alterations and  $\beta$ -lactamases with ceftazidime hydrolytic activity lead to elevated MIC values [J]. 2020, 56(1): 106011.
- MOON T, D'ANDRÉA É, LEE C, et al. The structures of penicillin-binding protein 4 (PBP4) and PBP5 from provide structural insights into  $\beta$ -lactam resistance [J]. 2018, 293(48): 18574-18584.
- SCHWEIZER I, BLÄTTNER S, MAURER P, et al. New aspects of the interplay between penicillin binding proteins, and the two-component system CiaRH of penicillin-resistant streptococcus pneumoniae serotype 19A isolates from Hungary [J]. 2017, 61(7): 414-417.
- LEVY N, BRUNEAU J, LE ROUZIC E, et al. Structural basis for *E. coli* penicillin binding protein (PBP) 2 inhibition, a platform for drug design [J]. 2019, 62(9): 4742-4754.
- WANG Y, ZHANG Q, JIN Y, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in China [J]. 2019, 50(3): 669-675.
- BASSETTI M, RIGHI E, CARNELUTTI A, et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: challenges for treatment, prevention and infection control [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2018, 16(10): 749-761.
- BUSH K. A resurgence of beta-lactamase inhibitor combinations effective against multidrug-resistant Gram-negative pathogens [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46(5): 483-493.
- FOUDRAINE D, STREPIS N, STINGL C, et al. Exploring antimicrobial resistance to beta-lactams, aminoglycosides and fluoroquinolones in *E. coli* and *K. pneumoniae* using proteogenomics [J]. 2021, 11(1): 12472.
- RADLINSKI LC, ROWE SE, BRZOWSKI R, et al. Chemical induction of aminoglycoside uptake overcomes antibiotic tolerance and resistance in *Staphylococcus aureus* [J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(10): 1355-1364.
- DOI Y, IOVLEVA A, BONOMO R A. The ecology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the developed world [J]. *J Travel Med*, 2017, 24(suppl-1): S44-S51.
- YIGIT H, QUEENAN AM, ANDERSON GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(4): 1151-1161.
- HAN Y, HUANG L, LIU C, et al. *Klebsiella pneumoniae* characterization of carbapenem-resistant ST15 clone coproducing KPC-2, CTX-M-15 and SHV-28 spread in an intensive care unit of a tertiary hospital [J]. 2021, 14(3): 767-773.
- LUDDEN C, LÖTSCH F, ALM E, et al. Cross-border spread of bla<sub>NDM-1</sub>-and bla<sub>OXA-48</sub> positive *Klebsiella pneumoniae*: A European collaborative analysis of whole genome sequencing and epidemiological data, 2014 to 2019 [J]. *Eurosurveillance*, 2020, 25(20): 2000627.
- ROMERO E, OUESLATI S, BENCHEKROUN M, et al. Azetidines as a novel series of non-covalent broad-spectrum inhibitors of  $\beta$ -lactamases with submicromolar activities against carbapenemases KPC-2 (class A), NDM-1 (class B) and OXA-48 (class D) [J]. 2021, 219(5): 113418.
- ABDUL RAHIM N, CHEAH S, JOHNSON M, et al. Transcriptomic responses of a New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolate to the combination of polymyxin B and chloramphenicol [J]. 2020, 56(2): 106061.
- Ouertani R, Ben Jomaa-Jemili M, Gharsa H, et al. Prevalence of a new variant OXA-204 and OXA-48 carbapenemases plasmids encoded in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in Tunisia [J].

- Microb Drug Resist, 2018, 24(2): 142-149.
- [26] BERGLUND B, HOANG NTB, TARNBERG M, et al. Colistin- and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying mcr-1 and bla-OXA-48 isolated at a paediatric hospital in Vietnam [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(4): 1100-1102.
- [27] CUZON G, BENTCHOUALA C, VOGEL A, et al. First outbreak of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Constantine, Algeria [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 46(6): 725-727.
- [28] FASCIANA T, CIAMMARUCONI A, GENTILE B, et al. Draft genome sequence and biofilm production of a carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (KpR405) sequence type 405 strain isolated in Italy [J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(5): 560.
- [29] HALL CW, MAH TF. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria [J]. FEMS Microbiol Rev, 2017, 41(3): 276-301.
- [30] HUGHES G, WEBBER MA. Novel approaches to the treatment of bacterial biofilm infections [J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(14): 2237-2246.
- [31] HU Y, LIU C, WANG Q, et al. Emergence and expansion of a carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clone are associated with plasmid-borne bla KPC-2 and virulence-related genes [J]. m Systems, 2021, 6(3): 121-154.
- [32] SRIJAN A, MARGULIEUX KR, RUEKIT S, et al. Genomic characterization of nonclonal mcr-1-positive multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* from clinical samples in Thailand [J]. Microb Drug Resist, 2018, 24(4): 403-410.
- [33] WANG G, ZHAO G, CHAO X, et al. The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(17): 6278.
- [34] LI L, YU T, MA Y, et al. The genetic structures of an extensively drug resistant (XDR) *Klebsiella pneumoniae* and its plasmids [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 4(8): 446.
- [35] KENGKLA K, KONGPAKWATTANA K, SAOKAEW S, et al. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(1): 22-32.
- [36] GIANNELLA M, TRECARICHI EM, GIACOBBE DR, et al. Effect of combination therapy containing a high-dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection [J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51(2): 244-248.
- [37] CHOBY J, HOWARD-ANDERSON J, WEISS D DS. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*-clinical and molecular perspectives [J]. J Intern Med, 2020, 287(3): 283-300.
- [38] VAARA M. New polymyxin derivatives that display improved efficacy in animal infection models as compared to polymyxin B and colistin [J]. Med Res Rev, 2018, 38(5): 1661-1673.
- [39] EZADI F, ARDEBILI A, MIRNEJAD R. Antimicrobial susceptibility testing for polymyxins: challenges, issues, and recommendations [J]. J Clin Microbiol, 2019, 57(4): e01390-18.
- [40] GELADARI A, SIMITSOPOULOU M, ANTACHOPOULOS C, et al. Dose-dependent synergistic interactions of colistin with rifampin, meropenem, and tigecycline against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* biofilms [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(3): 2318-2357.
- [41] ZHANG Y, ZHAO C, WANG Q, et al. Evaluation of the in vitro activity of new polymyxin B analogue SPR206 against clinical MDR, colistin-resistant and tigecycline-resistant Gram-negative bacilli [J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75(9): 2609-2615.
- [42] YASMIN M, FOUTS DE, JACOBS MR, et al. Monitoring ceftazidime-avibactam and aztreonam concentrations in the treatment of a bloodstream infection caused by a multidrug-resistant enterobacter sp. Carrying both *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-4 and new delhi metallo-beta-lactamase-1 [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(4): 1095-1098.
- [43] TOOKE C, HINCHLIFFE P, BRAGGINTON E, et al.  $\beta$ -lactamases and  $\beta$ -lactamase inhibitors in the 21<sup>st</sup> century [J]. J Mol Biol, 2019, 431(18): 3472-3500.
- [44] TAMMA PD, AITKEN SL, BONOMO RA, et al. Infectious diseases society of America guidance on the treatment of extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant enterobacterales (CRE), and pseudomonas aeruginosa with difficult-to-treat resistance (DTR-P. aeruginosa) [J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(7): 1109-1116.
- [45] BULMAN Z, ZHAO M, SATLIN M, et al. Polymyxin B and fosfomycin thwart KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in the hollow-fibre infection model [J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 52(1): 114-118.
- [46] MIHAILESCU R, FURUSTRAND TAFIN U, CORVEC S, et al. High activity of Fosfomycin and Rifampin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm *in vitro* and in an experimental foreign-body infection model [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(5): 2547-2553.
- [47] ZHANEL GG, GOLDEN AR, ZELENITSKY S, et al. Cefiderocol: a siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant Gram-negative bacilli [J]. Drugs, 2019, 79(3): 271-289.
- [48] SMITH JR, RYBAK JM, CLAEYS KC. Imipenem-cilastatin-relebactam: a novel beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combination for the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections [J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(4): 343-356.
- [49] CASTANHEIRA M, DAVIS A, MENDES R, et al. *In Vitro* activity of plazomicin against gram-Negative and gram-positive isolates collected from U.S. hospitals and comparative activities of aminoglycosides against carbapenem-resistant enterobacteriaceae and isolates carrying carbapenemase genes [J]. 2018, 62(8): 313-318.
- [50] LEE YR, BURTON CE. Eravacycline, a newly approved fluorocycline [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(10): 1787-1794.

(收稿日期:2021-06-26)